

Chers membres de la communauté de la myopathie myotubulaire liée à l'X (XLMTM),

L'année dernière, l'essai clinique ASPIRO a débuté pour étudier un produit de thérapie génique expérimentale chez des garçons atteints de myopathie myotubulaire liée à l'X (X-Linked Myotubular Myopathy, XLMTM). Les résultats préliminaires de l'essai ASPIRO ont été communiqués au début de cette année, et aujourd'hui, des données intermédiaires supplémentaires ainsi que de nouvelles informations au sujet de ce programme ont été présentées au sein d'un communiqué de presse.

Nous vous envoyons cette lettre dans le cadre de notre engagement à communiquer régulièrement et ouvertement avec la communauté de patients atteints d'XLMTM. En raison de l'intérêt important que suscitent les résultats préliminaires issus de l'étude ASPIRO, nous reconnaissons la nécessité de présenter avec transparence les informations qui deviennent publiquement disponibles. Nous souhaitons donc répondre aux questions que vous pourriez avoir et présenter le contexte du communiqué de presse d'aujourd'hui (également accessible sur [www.audentstx.com](http://www.audentstx.com) dans la rubrique investisseurs/communiqués de presse [investors/press releases]).

### **Quels sont les objectifs de l'essai clinique de thérapie génique expérimentale ASPIRO ?**

- Obtenir des informations sur la sécurité d'emploi du produit de thérapie génique expérimentale (AT132)
- Déterminer si la thérapie génique AT132 est efficace pour la production à long terme de myotubularine, la protéine manquante ou défectueuse chez les patients atteints de XLMTM
- Déterminer la quantité ou la dose appropriée du produit de thérapie génique expérimentale AT132

### **À combien de participants le produit a-t-il été administré dans l'essai clinique à ce jour ?**

- Six (6) participants ont reçu l'AT132
- Un (1) participant a été randomisé dans le bras de contrôle à traitement différé de l'essai clinique, ce qui signifie qu'il recevra une dose d'AT132 qui sera déterminée plus tard durant l'essai clinique
- À ce jour, tous les participants traités ont reçu le premier niveau de dose évalué dans l'essai clinique
- On a annoncé aujourd'hui que le niveau de dose suivant sera administré au prochain groupe de participants

### **Que signifie cette décision de passer au niveau de dose suivant ?**

- Un des objectifs principaux de l'essai ASPIRO est de déterminer la quantité (ou dose) optimale (la plus sûre et la plus efficace) d'AT132
- Augmenter la dose conformément au protocole prévu représente la prochaine étape permettant de déterminer la dose optimale

### **Comment en est-on venu à décider de passer au niveau de dose suivant ?**

- Audentes se consulte avec un comité de contrôle des données (Data Monitoring Committee, DMC) indépendant afin de déterminer s'il est recommandé ou non de procéder à l'augmentation de la dose comme prévu par le protocole de l'étude. Le protocole est un document qui décrit l'étude ainsi que la manière dont elle sera menée, et que chaque médecin faisant partie de l'étude doit suivre

### **Qu'est-ce qu'un DMC ?**

- Un DMC est un groupe indépendant d'experts qui surveillent la sécurité des patients, l'efficacité du traitement et la conduite de l'étude pendant son déroulement
- Les membres du DMC sont sélectionnés en fonction de leur vaste expertise, de leur compréhension de la méthodologie des essais cliniques, de leur intérêt pour les patients et de leur capacité à émettre des recommandations justes d'une manière rationnelle et basée sur le consensus, les données et l'opinion médicale

- Le DMC est principalement responsable d'assurer la sécurité et l'intérêt des participants à l'étude tout en évaluant les activités cliniques éventuelles et en surveillant la conduite de l'étude. Certaines de leurs recommandations peuvent porter sur :
  - L'expansion d'une cohorte de doses
  - La création d'une cohorte de doses plus élevées
  - Des questions de sécurité d'emploi
  - La qualité et la conduite de l'étude

**Qu'est-ce qui est pris en considération lors de la décision de passer ou non au niveau de dose suivant ?**

- Plusieurs facteurs sont pris en compte pour déterminer si la dose doit être augmentée :\*
  - Les données de sécurité et d'efficacité issues des cohortes de doses précédentes (dans ce cas, la première cohorte de doses)
  - Les données issues des études précliniques
  - Les bénéfices ou risques supplémentaires éventuels
- Il est important d'échelonner l'inclusion des patients et leur administration du traitement au sein de chaque nouvelle cohorte afin de pouvoir surveiller les événements indésirables avant de traiter davantage de participants

\*Source :

<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM564952.pdf>

**Quels sont les premiers résultats intermédiaires de cet essai clinique ?**

*Remarque importante :*

- Nous ne pouvons pas tirer de conclusions des résultats préliminaires de l'essai clinique tant que tous les sujets inclus n'auront pas reçu le traitement, n'auront pas été évalués sur toute la durée de l'étude et que l'ensemble des données n'aura pas été recueilli et analysé
- Une fois que l'étude sera terminée et que les données auront été analysées, des informations plus complètes sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de ce produit de thérapie génique expérimentale seront mises à la disposition de la communauté

*Résultats concernant la sécurité d'emploi depuis le dernier communiqué sur les données intermédiaires en mai 2018 :*

- Aucun nouvel événement indésirable grave lié au traitement n'a été observé

*Résultats préliminaires concernant l'efficacité obtenus à ce jour :*

- En mai 2018, des données concernant les évaluations de la semaine 24 pour les patients 1, 2 et 4 (témoins non traités) ainsi que des évaluations précédentes pour les patients 5, 6 et 7 appartenant au groupe d'expansion de la cohorte 1 ont été communiquées. Aujourd'hui des données de la semaine 24 pour le patient 3 ont été communiquées comprenant notamment :
  - Augmentation des scores du test de fonctionnement neuromusculaire CHOP-INTEND
  - Diminution des besoins de ventilation respiratoire
  - Amélioration des mesures de la pression respiratoire

*Résultats concernant les biopsies musculaires à ce jour :*

- Les biopsies musculaires réalisées chez (3) des participants au moment de la référence ainsi qu'à la semaine 24 indiquent une amélioration ; plus particulièrement elles mettent en évidence :
  - Une transduction, ou transfert du matériel génétique efficace du produit de thérapie génique expérimentale vers les tissus. Ceci est mesuré par le nombre de copies du vecteur (Vector Copy

Number, VCN), ou le nombre moyen de génomes du vecteur (ADN) dans chaque noyau de cellule musculaire

- Des taux de la protéine myotubularine proches ou supérieurs aux taux normaux chez les trois patients d'après des mesures effectuées au moyen d'un test appelé Western Blot
- Une amélioration histologique (structure et composition du tissu musculaire), d'après l'évaluation de la taille des microfibrilles, de l'emplacement des noyaux et de la localisation des organelles intracellulaires

*Il est important de comprendre que les agences réglementaires n'ont pas approuvé le produit de thérapie génique expérimentale d'Audentes comme traitement efficace et sans danger, car il est toujours en cours d'évaluation officielle au sein d'essais cliniques. La commercialisation du produit de thérapie génique expérimentale n'est pas autorisée ; ce produit n'est utilisé que dans le cadre des essais cliniques.*

### **Quelle est la signification des données concernant les biopsies musculaires ?**

- Une biopsie musculaire est souvent utilisée pour diagnostiquer l'XLMTM. La biopsie montre l'histopathologie particulière (changements au niveau du tissu observés au microscope) caractérisant la maladie
- Durant l'étude ASPIRO, une biopsie musculaire est effectuée chez les participants au moment de la référence (avant qu'ils reçoivent le produit expérimental) puis à nouveau 24 et 48 semaines après l'administration
- La biopsie musculaire permet de mieux déterminer si la pathologie sous-jacente (changements au niveau du tissu musculaire) s'améliore chez les participants ayant reçu l'AT132. Les biopsies musculaires permettent également de savoir si le médicament de l'étude atteint bien les cellules musculaires et mène à la production de myotubularine

### **Quand aura lieu la prochaine publication de résultats issus de l'essai clinique ASPIRO ?**

- La prochaine publication prévue de données supplémentaires aura lieu vers la fin de l'année 2018 lors du 23<sup>ème</sup> congrès international de la World Muscle Society (Société mondiale du muscle) du 2 au 6 octobre 2018

### **Où peut-on trouver des renseignements généraux sur la conception de l'essai clinique ?**

- États-Unis : Allez sur [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) et saisissez le terme « ASPIRO »
  - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199469?term=aspiro&rank=1>
- Europe : Allez sur le Registre des essais cliniques dans l'UE [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)
  - Veuillez noter que nous prévoyons que l'essai clinique y figure très bientôt

Nous vous demandons de bien vouloir continuer à collaborer avec nous pour aider la communauté de l'XLMTM à comprendre la nécessité d'éviter toute discussion (y compris sur les réseaux sociaux ainsi que d'autres communications en ligne ou non) sur la manière dont se portent les enfants participant à l'essai ASPIRO pendant que cet essai clinique est en cours. Nous demandons également en toute sincérité à la communauté de patients atteints de XLMTM d'éviter de demander de manière proactive aux parents d'enfants inclus dans l'essai ASPIRO des informations au sujet de l'état médical de leurs enfants pendant le déroulement de l'essai. Cela est essentiel pour aider à maintenir l'intégralité des données issues de l'essai. Nous espérons pouvoir démontrer la sécurité d'emploi et l'efficacité de ce produit de thérapie génique de sorte qu'il puisse bénéficier aux enfants et aux familles touchés par l'XLMTM dans les délais les plus brefs. Nous menons dans ce but un essai clinique étroitement contrôlé et scientifiquement rigoureux et avons besoin de votre aide pour y arriver.

Nous espérons que ces informations vous seront utiles et qu'elles répondront à certaines des questions que vous pourriez avoir.

- Si des parents d'enfants participant à l'essai clinique ont des questions, nous leur recommandons de contacter directement le médecin et le personnel de l'essai
- Pour des questions d'ordre général, le service de soutien aux patients d'Audentes Therapeutics peut être contacté à l'adresse :  
[patientadvocacy@audentestx.com](mailto:patientadvocacy@audentestx.com)

Nous vous rappelons que ce produit de thérapie génique expérimentale n'est pas approuvé par les agences réglementaires en tant que traitement efficace et sans danger, et qu'il continuera d'être évalué formellement dans le cadre de l'essai clinique. Nous espérons pouvoir partager prochainement et en temps opportun des informations supplémentaires.

Bien cordialement,

Suyash Prasad, docteur en médecine, pédiatre, premier vice-président et directeur général de la santé

## **Glossaire des termes**

### **Événement indésirable (EI) :**

Toute expérience non souhaitée ou survenue d'un problème médical liée à l'utilisation d'un produit expérimental. Les participants aux essais cliniques signalent ces EI au médecin chargé de l'essai clinique. Le médecin et le personnel de l'essai clinique détermineront s'il est lié à l'utilisation du produit expérimental.

### **CHOP-INTEND :**

Un outil d'évaluation utilisé pour mesurer le fonctionnement neuromusculaire, notamment la capacité motrice. CHOP-INTEND signifie « **C**hildren's **H**ospital of **P**hiladelphia **I**nfant **T**Est of **N**euromuscular **D**isorders » (Test pour les troubles neuromusculaires chez le nourrisson de l'hôpital pour enfants de Philadelphie).

### **Cohorte :**

Un groupe de participants à un essai clinique qui présentent les mêmes caractéristiques et sont observés sur la même période de temps. Ils peuvent être similaires en termes d'âge, de dose administrée, de symptômes cliniques ou d'autres caractéristiques définies. Dans l'essai ASPIRO, les cohortes sont semblables en matière de dose reçue.

### **DMC (Data Monitoring Committee [comité de contrôle des données]) :**

Un comité de contrôle des données (DMC) est un groupe indépendant d'experts qui surveillent les données relatives à la sécurité des patients et l'efficacité du traitement pendant le déroulement d'un essai clinique.

### **Augmentation de la dose :**

Une augmentation progressive de la quantité de médicament administrée afin de mieux comprendre son profil de sécurité et son efficacité

### **Histologie :**

L'étude de la structure, de la composition et du fonctionnement des cellules, tissus et organes.

### **Histopathologie :**

L'étude des changements au niveau des tissus dus à une maladie.

### **Intermédiaire/Préliminaire :**

Précoce, incomplet dans le contexte de l'étude, au milieu de son déroulement.

### **MIP :**

Pression inspiratoire maximale (Maximal Inspiratory Pressure), ou pression la plus importante qu'une personne peut générer en inhalant.

### **MEP :**

Pression expiratoire maximale (Maximal Expiratory Pressure) ou pression la plus importante qu'une personne peut générer en expirant.

### **Myofibre :**

Élément d'une seule cellule musculaire.

### **Myotubularine :**

La protéine qui est en quantité limitée ou absente dans les muscles des personnes atteintes de myopathie myotubulaire liée à l'X.

### **Expression des protéines :**

La manière dont les protéines sont synthétisées, modifiées et régulées au sein de l'organisme.

## **Glossaire des termes (suite)**

### **Événement indésirable grave (EIG) :**

Tout type d'événement indésirable qui : mène au décès, menace la vie ou présente un danger de mort, nécessite une hospitalisation, entraîne un handicap ou une incapacité importante ou persistante, entraîne des malformations congénitales ou d'autres conditions qui, selon l'avis des médecins chargés de l'essai clinique, représentent un danger important.

- Des informations supplémentaires sont disponibles sur le site : <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/advevntguid.html>.

### **Protocole de l'étude :**

Un document qui décrit les objectifs, la conception, la méthodologie, les considérations statistiques et les différents aspects liés à un essai clinique. Les protocoles d'études cliniques doivent respecter des normes qui se conforment aux principes de bonnes pratiques cliniques et sont utilisés pour obtenir l'approbation des comités d'éthique ou de protection des personnes locales.

### **Administration systémique :**

La voie d'administration d'une substance dans la circulation sanguine de sorte que le corps entier puisse la recevoir.

### **Transduction :**

Le transfert de matériel génétique d'une cellule à une autre à l'aide d'un virus.

### **Nombre de copies du vecteur :**

Le nombre moyen de génomes du vecteur (ADN) dans chaque noyau de cellule musculaire.

### **Western Blot :**

Un test qui est réalisé pour identifier et mesurer une protéine spécifique au sein d'un ensemble complexe de protéines extrait de cellules.